

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

|   |  |
|---|--|
| Date of mailing:<br>04 June 1998 (04.06.98)               |  |
| International application No.:<br>PCT/JP97/04288          | Applicant's or agent's file reference:<br>E900-PCT |
| International filing date:<br>25 November 1997 (25.11.97) | Priority date:<br>25 November 1996 (25.11.96)      |
| Applicant:<br>UMEZU, Yoshikazu et al                      |  |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
20 February 1998 (20.02.98)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
\_\_\_\_\_

2. The election
- ☒
- was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

E P



P C T

特 許 協 力 条 約

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[P C T 1 8 条、P C T 規則43、44]

|                                       |  |                                |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 E 9 0 0 - P C T     | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記5を参照すること。 |                                |
| 国際出願番号<br>P C T / J P 9 7 / 0 4 2 8 8 | 国際出願日<br>(日.月.年) 2 5 . 1 1 . 9 7                               | 優先日<br>(日.月.年) 2 5 . 1 1 . 9 6 |
| 出願人(氏名又は名称) 株式会社アドバンス                 |  |                                |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(P C T 1 8 条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

2. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願と共に提出されたもの

☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの

☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない

☐ この国際調査機関が書換えたもの

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(P C T 規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第1(a)図とする。 ☒ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>6</sup> C04B38/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C04B38/00, 35/00~35/22  
B01J2/00, A61K9/00, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1921~1997年

日本国公開実用新案公報 1974~1997年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | J P, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) 21. 10月. 1994<br>(21. 10. 94) (ファミリーなし)        | 1, 5             |
| Y               | J P, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) 21. 10月. 1994<br>(21. 10. 94) (ファミリーなし)        | 2-4, 6-10        |
| Y               | J P, 63-159313, A (オリンパス光学工業株式会社) 2. 7月. 1988<br>(02. 07. 88) (ファミリーなし)    | 2-4, 6, 7        |
| Y               | J P, 4-002355, A (日本特殊陶業株式会社) 7. 1月. 1992<br>(07. 01. 92) & US, 5071434, A | 6-10             |
| Y               | J P, 4-001122, A (オリンパス光学工業株式会社) 6. 1月. 1992<br>(06. 01. 92) (ファミリーなし)     | 4                |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 01. 98

国際調査報告の発送日

20.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

米田 健志

4 G 8924

電話番号 03-3581-1101 内線 3416

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

|   |   |                         |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 E900-PCT                  | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/<br>IPEA/416）を参照すること。 |                         |
| 国際出願番号<br>PCT/J P97/04288                   | 国際出願日<br>(日.月.年) 25.11.97                             | 優先日<br>(日.月.年) 25.11.96 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>6</sup> C04B38/00 |   |                         |
| 出願人 (氏名又は名称)<br>株式会社アドバンス                   |   |                         |

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

|   |                            |          |
|---|----------------------------|----------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>20.02.98                                      | 国際予備審査報告を作成した日<br>06.11.98 |          |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>米田 健志  | 4 G 8924 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3417   |                            |          |

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1994年1月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |       |                |                       |
|--------------------------|-------|----------------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書   | 第 _____ ページ、   | 出願時のもの                |
| <input type="checkbox"/> | 明細書   | 第 _____ ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 明細書   | 第 _____ ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 明細書   | 第 _____ ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項、     | 出願時に提出されたもの           |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項、     | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 図面    | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの           |
| <input type="checkbox"/> | 図面    | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 図面    | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |
| <input type="checkbox"/> | 図面    | 第 _____ ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの  |

2. 補正により、下記の書類が削除された。

- |                          |       |               |
|--------------------------|-------|---------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書   | 第 _____ ページ   |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ 項     |
| <input type="checkbox"/> | 図面    | 第 _____ ページ/図 |

3. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT 規則70.2(c))

4. 追加の意見 (必要ならば)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

|                |       |           |   |
|----------------|-------|-----------|---|
| 新規性 (N)        | 請求の範囲 | 2-4, 6-10 | 有 |
|                | 請求の範囲 | 1, 5      | 無 |
| 進歩性 (IS)       | 請求の範囲 |           | 有 |
|                | 請求の範囲 | 1-10      | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-10      | 有 |
|                | 請求の範囲 |           | 無 |

2. 文献及び説明

請求の範囲第1項、第5項について

国際調査報告で引用された文献1：JP, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) には、原料溶液を液体窒素等の冷媒に滴下し液滴状で凍結乾燥させ、球状の多孔質シリカを得ることが記載されている。

請求の範囲第2-4, 6-10項について

国際調査報告で引用された文献2：JP, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) には、原料溶液を液体窒素等の冷媒に滴下し液滴状で凍結乾燥させ、球状の多孔質シリカを得ることが記載されている。国際調査報告で引用された文献3：JP, 63-159313, A (オリンパス光学工業株式会社) には、多孔質セラミックスとその空孔部に含有された薬効成分とからなる治療用薬剤が記載されている。国際調査報告で引用された文献4：JP, 4-2355, A (日本特殊陶業株式会社) には、リン酸カルシウム系セラミックスの表面にリン酸カルシウム系コーティング層を形成する方法及び人工骨に用いることが記載されている。国際調査報告で引用された文献5：JP, 4-1122, A (オリンパス光学工業株式会社) には、第1のセラミック多孔質部とこれを覆う第2のセラミック多孔質部からなる薬物徐放剤が記載されている。



P.B.5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

European  
Patent Office

Branch at  
The Hague  
Search  
division

Office européen  
des brevets

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Cohausz & Florack  
Patentanwälte  
Kanzlerstrasse 8a  
40472 Düsseldorf  
ALLEMAGNE

|              |               |
|--------------|---------------|
| Eingang:     | 25. JUNI 2001 |
| Prüfung:     |               |
| Beurteilung: |               |
| MU           | h2            |

Datum/Date

22.06.01

|  |   |
|--|---|
| Zeichen/Ref./Réf.<br><u>990376EP MI/ho</u>   | Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.<br><u>97913437.6-2111-JP9704288</u> |
| Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire<br><u>KABUSHIKI KAISYA ADVANCE</u> |   |

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits as an enclosure the European search report for the above-mentioned European patent application.

If applicable, copies of the documents cited in the European search report are attached.

☒ Additional set(s) of copies of the documents cited in the European search report is (are) enclosed as well.

## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.





European Patent  
Office

**SUPPLEMENTARY  
EUROPEAN SEARCH REPORT**

Application Number  
**EP 97 91 3437**

| DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Category  | Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages  | Relevant to claim                                       | CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int.Cl.6)    |
| X   | US 4 975 415 A (GUSMAN MICHAEL I ET AL)<br>4 December 1990 (1990-12-04)<br>* column 7, line 9 - column 8, line 56;<br>example 1 *                                    | 1,5   | C04B38/00<br>C04B38/06                          |
| X   | DE 41 18 752 A (FREIBERG BERGAKADEMIE)<br>10 December 1992 (1992-12-10)<br>* page 2, line 65 - page 3, line 35;<br>example 1 *                                       | 1,5   |   |
| X   | EP 0 579 587 A (SANDVIK AB)<br>19 January 1994 (1994-01-19)<br>* page 3, line 3 - line 33; examples 1,2 *  | 1,5   |   |
| X   | DE 38 35 728 A (NMI NATURWISSENSCHAFTL U<br>MEDIZ) 26 April 1990 (1990-04-26)<br>* claim 1; examples 1,4 *   | 1,5   |   |
| X   | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 014, no. 350 (C-0744),<br>27 July 1990 (1990-07-27)<br>& JP 02 129031 A (FUJITSU LTD),<br>17 May 1990 (1990-05-17)<br>* abstract * | 1,5   | TECHNICAL FIELDS<br>SEARCHED (Int.Cl.6)<br>C04B |
| X   | DD 279 010 A (AKAD WISSENSCHAFTEN DDR)<br>23 May 1990 (1990-05-23)<br>* example 2 *  | 1,5   |   |
| A   | EP 0 376 331 A (ASAHI OPTICAL CO LTD)<br>4 July 1990 (1990-07-04)<br>* example 1 *   | 3,4   |   |
| The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.  |  |   |   |
| Place of search<br><b>MUNICH</b>  |  | Date of completion of the search<br><b>12 June 2001</b> | Examiner<br><b>Rauscher, M</b>                  |
| <b>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</b><br>X : particularly relevant if taken alone<br>Y : particularly relevant if combined with another document of the same category<br>A : technological background<br>O : non-written disclosure<br>P : intermediate document<br>T : theory or principle underlying the invention<br>E : earlier patent document, but published on, or after the filing date<br>D : document cited in the application<br>L : document cited for other reasons<br>& : member of the same patent family, corresponding document |  |   |   |



**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 97 91 3437

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

12-06-2001

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4975415                                | A | 04-12-1990          | NONE                       |                     |
| DE 4118752                                | A | 10-12-1992          | NONE                       |                     |
| EP 0579587                                | A | 19-01-1994          | AT 152702 T                | 15-05-1997          |
|   |   |                     | AT 190297 T                | 15-03-2000          |
|   |   |                     | DE 69310457 D              | 12-06-1997          |
|   |   |                     | DE 69310457 T              | 21-08-1997          |
|   |   |                     | DE 69327993 D              | 13-04-2000          |
|   |   |                     | DE 69327993 T              | 29-06-2000          |
|   |   |                     | EP 0584051 A               | 23-02-1994          |
|   |   |                     | IL 106301 A                | 27-11-1995          |
|   |   |                     | IL 106376 A                | 14-08-1997          |
|   |   |                     | JP 6183848 A               | 05-07-1994          |
|   |   |                     | JP 6166576 A               | 14-06-1994          |
| DE 3835728                                | A | 26-04-1990          | NONE                       |                     |
| JP 02129031                               | A | 17-05-1990          | NONE                       |                     |
| DD 279010                                 | A | 23-05-1990          | NONE                       |                     |
| EP 0376331                                | A | 04-07-1990          | JP 2842647 B               | 06-01-1999          |
|   |   |                     | JP 3218310 A               | 25-09-1991          |
|   |   |                     | US 5055307 A               | 08-10-1991          |

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED  
TECH OFFICE  
09 JAN 10 AM 9:35

09/308607 16C3

|  |   |   |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>E900-PCT  | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |   |
| International application No.<br>PCT/JP97/04288  | International filing date (day/month/year)<br>25 November 1997 (25.11.1997)   | Priority date (day/month/year)<br>25 November 1996 (25.11.1996) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C04B 38/00 |   |   |
| Applicant<br>KABUSHIKI KAISYA ADVANCE  |   |   |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

|   |  |
|---|--|
| Date of submission of the demand<br>20 February 1998 (20.02.1998)   | Date of completion of this report<br>06 November 1998 (06.11.1998) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP<br>Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome<br>Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan<br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. (81-3) 3581 1101           |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04288

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/04288

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

|                               |        |          |     |
|-------------------------------|--------|----------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 2-4,6-10 | YES |
|                               | Claims | 1,5      | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |          | YES |
|                               | Claims | 1-10     | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-10     | YES |
|                               | Claims |          | NO  |

**2. Citations and explanations****Claims 1 and 5**

Document 1 [JP, 6-293574, A (Tokuyama Corp.)] cited in the international search report describes dripping of a starting material solution into a coolant such as liquid nitrogen and the like and freeze drying the droplets to obtain porous silica spheres.

**Claims 2-4, 6-10**

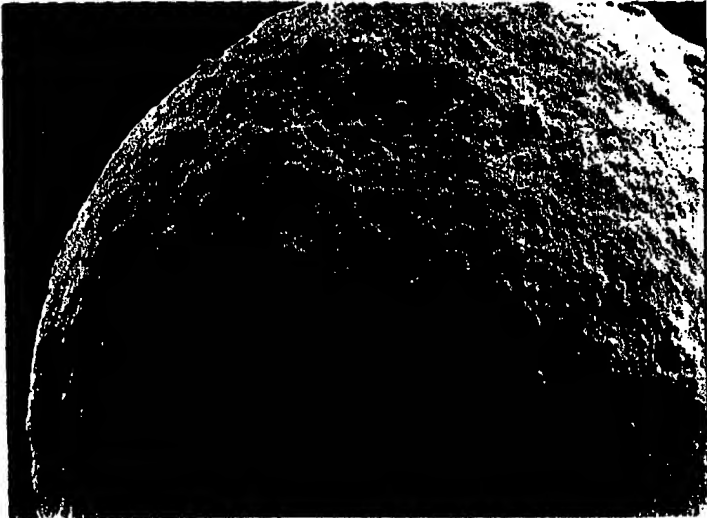
Document 2 [JP, 6-293574, A (Tokuyama Corp.)] cited in the international search report describes dripping of a starting material solution into a coolant such as liquid nitrogen and the like and freeze drying the droplets to obtain porous silica spheres. Document 3 [JP, 63-159313, A (Olympus Optical Co., Ltd.)] cited in the international search report describes a porous ceramics and a medicinal formulation in which the active ingredient is contained in the voids of the porous ceramics. Document 4 [JP, 4-2355, A (NGK Spark Plug Co., Ltd.)] cited in the international search report describes a method of forming a calcium phosphate coating layer on the surface of a calcium phosphate ceramics and the use of said ceramics as artificial bone. Document 5 [JP, 4-1122, A (Olympus Optical Co., Ltd.)] describes a medicinal sustained release preparation comprising a porous member of a first ceramics that is coated with a porous member of a second ceramics.

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



|  |    |  |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類6<br>C04B 38/00   | A1 | (11) 国際公開番号<br>WO98/23556<br><br>(43) 国際公開日<br>1998年6月4日(04.06.98)   |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04288</p> <p>(22) 国際出願日 1997年11月25日(25.11.97)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平8/328012 1996年11月25日(25.11.96) JP<br/>特願平9/201033 1997年7月11日(11.07.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>株式会社 アドバンス(KABUSHIKI KAISYA ADVANCE)<br/>[JP/JP]<br/>〒103 東京都中央区日本橋小舟町5番7号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および<br/>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br/>梅津義一(UMEZU, Yoshikazu)[JP/JP]<br/>〒359 埼玉県所沢市牛沼312-1 コーポけやき203 Saitama, (JP)<br/>新井武彦(ARAI, Takehiko)[JP/JP]<br/>〒175 東京都板橋区赤塚1-17-19-403<br/>エクセル赤塚403 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.)<br/>〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル<br/>青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> |    | <p>(81) 指定国 CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> <p><i>This paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" under 37 CFR § 1.10 Mailing Label No. <u>EN 3953 491230S</u></i></p> |
| <p>(54)Title: METHOD OF PRODUCTION OF CERAMICS</p> <p>(54)発明の名称 セラミックスの製造方法</p> <p>(57) Abstract<br/>Spherical ceramics are produced by adding dropwise ceramics to a low temperature medium, or composite spherical ceramics having a composite layer are obtained by applying hydrothermal treatment to the spherical ceramics.</p> <div data-bbox="683 1266 1385 1780"></div> <p style="text-align: right;">×100</p>  |    |  |

(57) 要約

セラミックスを低温媒体に滴下して得られる球状セラミックス又はそれに水熱処理を施して得られる複合層を有する複合球状セラミックス。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

|    |              |    |           |    |          |    |            |
|----|--------------|----|-----------|----|----------|----|------------|
| AL | アルバニア        | FI | フィンランド    | LT | リトアニア    | SN | セネガル       |
| AM | アルメニア        | FR | フランス      | LU | ルクセンブルグ  | SZ | スワジランド     |
| AT | オーストリア       | GB | イギリス      | LV | ラトヴィア    | TD | トogo       |
| AU | オーストラリア      | GE | ジョージア     | MC | モナコ      | TG | トーゴ        |
| AZ | アゼルバイジャン     | GR | ギリシャ      | MD | モルドバ     | TJ | タジキスタン     |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GN | ギニア       | MG | マダガスカル   | TM | トルクメニスタン   |
| BB | バハマ          | GW | ギニア・ビサウ   | MK | マケドニア共和国 | TR | トルコ        |
| BE | ベルギー         | GU | グアム       | ML | マリ       | TT | トリニダード・トバゴ |
| BG | ブルガリア        | HT | ハイチ       | MN | モンゴル     | UA | ウクライナ      |
| BJ | ベナン          | IL | イスラエル     | MR | モーリタニア   | UG | ウガンダ       |
| BM | バハマ          | IE | アイルランド    | MW | モザンビーク   | US | 米国         |
| BN | ブラジル         | IT | イタリア      | MX | メキシコ     | UY | ウルグアイ      |
| BO | ボリビア         | IS | アイスランド    | NE | ニジェール    | VN | ベトナム       |
| BR | ブラジル         | JP | 日本        | NL | オランダ     | WU | ウズベキスタン    |
| BS | バハマ          | KE | ケニア       | NO | ノルウェー    | WU | ウズベキスタン    |
| BT | ブータン         | KR | 韓国        | NZ | ニュージーランド | WU | ウズベキスタン    |
| BV | バレンツ         | KG | キルギス      | PL | ポーランド    | WU | ウズベキスタン    |
| CC | 中央アフリカ共和国    | KH | カンボジア     | PT | ポルトガル    | WU | ウズベキスタン    |
| CD | コンゴ民主共和国     | LA | ラオス       | RO | ルーマニア    | WU | ウズベキスタン    |
| CE | 中央アフリカ共和国    | LC | セント・ルシア   | RU | ロシア      | WU | ウズベキスタン    |
| CH | スイス          | LI | リヒテンシュタイン | SE | スウェーデン   | WU | ウズベキスタン    |
| CI | コートジボワール     | LR | リベリア      | SG | シンガポール   | WU | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | LS | レソト       | SK | スロバキア    | WU | ウズベキスタン    |
| CN | 中国           | LT | リトアニア     | SL | シエラ・レオネ  | WU | ウズベキスタン    |
| CO | コロンビア        | LU | ルクセンブルグ   |    |          | WU | ウズベキスタン    |
| CZ | チェコ          | LV | ラトヴィア     |    |          | WU | ウズベキスタン    |
| DE | ドイツ          | MC | モナコ       |    |          | WU | ウズベキスタン    |
| DK | デンマーク        | MD | モルドバ      |    |          | WU | ウズベキスタン    |
| EE | エストニア        | MG | マダガスカル    |    |          | WU | ウズベキスタン    |
| ES | スペイン         | MK | マケドニア共和国  |    |          | WU | ウズベキスタン    |

## 明 細 書

## セラミックスの製造方法

## 技術分野

本発明はセラミックスの製造方法に関し、骨充填材や DDS担体として利用するのに適した多孔質セラミックスの製造方法に関する。本発明はまた医科用もしくは歯科用の骨充填材又は骨セメント等のバイオセラミックス材料や各種吸着担体等に使用するのに適した複合球状セラミックスに関する。

## 背景技術

従来、生体親和性の優れたセラミックスとしてリン酸カルシウムは骨充填材や骨セメントの分野で広く応用されてきている。応用される際の形状としては破砕型不定形状、ブロック体、多孔体、自己硬化性セメント等が大多数を占めている。特に骨充填材では破砕型不定形状、ブロック形状のものが一部、製品化されている。

このリン酸カルシウムの応用例として DDS担体への利用が最近注目されている。例えば、特開昭60-106459号公報には可燃性ビーズにリン酸カルシウムをコートし、これを焼成することにより可燃性ビーズを消失させ、リン酸カルシウム中空ビーズを作製した後、この中空部分に薬剤を充填した薬物徐放性担体の製造方法が開示されている。また、特開昭59-101145号公報にはオープンな気孔を有する多孔質リン酸カルシウムに薬剤を含浸させることにより、同様の効果を有する担体の製造方法が開示されている。

しかし、前述の方法においては中空ビーズ内に薬剤を注入する等、製造工程が複雑になってしまう。また、薬物の徐放速度を適宜コ

ントロールすることが困難である。後述の方法においても同様に、製造工程が複雑、徐放速度のコントロールが困難等の問題が懸念される。

一方、球状リン酸カルシウムとしては液体クロマトグラフのカラム充填材として応用されている。製造方法としては噴霧乾燥造粒法が一般的である。噴霧乾燥造粒法は粒子径  $100\mu\text{m}$  以下の粒子に対する製造が一般的で、これより大きい粒子を製造する場合は巨大な装置を必要とする。また、 $100\mu\text{m}$  以上の球状リン酸カルシウムの製造方法としては特開昭64-75030号公報にセラミックススラリーを油相に注入し、W/Oエマルジョンとした後にこれを再び水相に注入して油相を固化し、この油相を焼成により消失させ、球状リン酸カルシウムを製造する方法が開示されている。

しかし、骨充填材として利用するには  $100\mu\text{m}$  以上の粒子が好ましく、噴霧乾燥造粒法で製造するためには設備投資が必要となりコストが増大する。また、特開昭64-75030号公報に開示されている方法では油相の調整等の製造工程が必要となり、コストの増大が懸念される。

DDS に応用するためには優れた薬剤担持性、生体親和性、薬剤徐放性、生体吸収性を兼ね備えている必要がある。リン酸カルシウムは生体親和性、生体吸収性に優れており、従来から DDS への応用研究が盛んに行われているが、いまだ実用化されていない。その理由の一つには、セラミックスであるために加工しにくいことがあげられる。薬剤を担持させるためには多孔質にする必要があるが、サイズ、強度、細孔分布等の条件を変えるのが困難である。また、患部への充填率や操作性の向上という面では DDS 担体及び骨充填材は球状であった方が好ましいが、球状への加工が非常に困難であるために未だ実用化されていない。



球状粒子は、粉体処理の分野、触媒担体等の幅広い分野で用途を有することから、当該分野へ供給可能な球状粒子としては、粒径を注文に応じて可変可能に製造可能とすることや、粒子自体に様々な物質を、機能的に担持できるものであることが特に好ましく、又希求されるものである。

医療の分野では、粒子に薬剤を担持させ、体内の目的とする箇所で、有効に薬剤を放出する様な、いわゆるドラッグデリバリーシステムの発達にともない、粒子そのものの特性が着目されるに至った。

更に生体材料に於いても、生体親和性の優れたセラミックスとしてリン酸カルシウムは骨充填材や骨セメントの分野で広く応用されてきている。応用される際の形状としては破砕型不定形状、ブロック体、多孔体、自己硬化性セメント等が大多数を占めている。特に骨充填材では破砕型不定形状、ブロック形状のものが一部、製品化されている。

特開平 3 - 131580号及び同 1 - 314572号公報にはリン酸カルシウムセラミックスの多孔質ブロックの作製法が開示されている。これらの方法では骨欠損部の形状に合わせてブロックを手術時に加工する必要が生じる。また、埋入されたブロック体が新生骨と骨性癒着する前に散逸又は体外に排出されてしまうことが多い。

この欠点を克服するため、すなわち、顆粒を相互に固着させるために、特開昭 60 - 256460号及び同 60 - 256461号公報にはヒブリン糊を糊剤として用いる試みがなされている。しかし、フィブリン糊は、ヒトの血液から製造されるため、肝炎、エイズ等に感染する危険性があった。

また、特開昭 59 - 88351号及び同 59 - 182263号公報には  $\alpha$  - リン酸三カルシウムやリン酸四カルシウムを主成分とした骨修復用セメン

トの製造方法が開示されている。これらの方法では骨欠損部で硬化後、緻密に固着するため、多孔質ブロックのように骨芽細胞などの生体組織及び細胞が充填物の内部に進入することがない。従って、骨置換能力はリン酸カルシウム系多孔質ブロックのほうが優れている。

従来の顆粒状骨充填材又は多孔質リン酸カルシウムブロックは骨欠損部に埋入すると新生骨と骨性癒着をする前に散逸してしまうことが多い。また、骨セメントは硬化後、緻密に固着するため多孔質リン酸カルシウム骨充填材に比べて骨置換能力が劣る。従って、骨欠損部にアンカリング又は散逸を防ぐことが可能な顆粒状骨充填材又は多孔質リン酸カルシウムブロックが好ましく、骨充填材と骨セメントの両作用を合わせ持つ骨充填材は実用化されていない。

#### 発明の開示

従って、本発明の目的は、加工の困難なリン酸カルシウムセラミックスを容易に球状に加工する技術を提供することにある、また、この球状セラミックスが DDSに最適な細孔と生体吸収性を有しているので、薬剤を含浸させ患部に投与することにより癌や骨腫瘍の有効な治療手段を提供することにある。

本発明の他の目的は、内部を多孔質とすると共に、外周を内部とは異なる物性を有する機能的な複合層を有する球状セラミックスを簡易に且つ容易に製造することにある、より詳細には、骨欠損部に充填した場合に散逸することなく、新生骨と骨性癒着又は骨置換作用を自然な形で速やかに発現する骨充填材及びその製造法を提供することにある。

本発明に従えば、セラミックスを低温媒体上に滴下し、凍結乾燥した後、焼結してセラミックスを製造する方法が提供される。

本発明に従えば、また、出発原料粉末を、低温媒体に滴下して得られる球状セラミックスに水熱処理を施して得られる複合層を有する複合球状セラミックスが提供される。

#### 図面の簡単な説明

以下、図面を参照して本発明を具体的に説明する。

図1(a)及び(b)は実施例I-2で示した多孔質セラミックス粉末表面の走査型電子顕微鏡写真図(それぞれ100倍及び1000倍)である。

図2(a)及び(b)は実施例I-2で示した多孔質セラミックス粉末断面の走査型電子顕微鏡写真図(それぞれ100倍及び1000倍)である。

図3(a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i)及び(j)は実施例I-4で示した多孔質セラミックスのイオン交換水中に於ける経時的溶解形態を示す走査型電子顕微鏡写真図である。

図4(a)及び(b)は実施例I-5で示した多孔質セラミックスの凍結断面の走査型電子顕微鏡写真図(それぞれ1000倍及び3000倍)である。

図5は実施例I-6の結果を示すグラフ図である。

図6(a)及び(b)は本発明の球状セラミックスの製造過程における冷媒浸漬後の走査型電子顕微鏡写真図(それぞれ150倍及び1000倍)である。

図7(a)及び(b)は本発明の球状セラミックスの製造過程における水熱処理後の走査型電子顕微鏡写真図(それぞれ150倍及び1000倍)である。

図8(a)及び(b)は本発明の球状セラミックスの製造過程に

おけるセメントコーティング後の走査型電子顕微鏡写真図（それぞれ 150倍及び1000倍）である。

発明を実施するために最良の形態

以下に本発明の第一の態様について説明する。

既知の合成法、好ましくは湿式合成又は乾式合成により合成されたリン酸カルシウム、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、第二リン酸カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、リン酸カルシウム系ガラス又はこれらリン酸カルシウムの混合物、さらに好ましくはリン酸三カルシウムを擂潰機や噴霧乾燥機等を用いて粉末、好ましくは 100ミクロン以下にする。この粉末にバインダースラリー、好ましくは水溶性セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、でんぷん等の一種又はそれ以上の水溶液、さらに好ましくはポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールの 3～15重量%水溶液を粉末の重量の 1～5 倍、好ましくは 2～4 倍加えた後に攪拌混合する。このとき粉末以外にもリン酸カルシウム 10～50重量%スラリーを使用しても同様の結果を得られる。

又、本発明におけるセラミックスとしては、上述したリン酸カルシウム系セラミックスの他、アルミナ、ジルコニア、カーボン等が例示される。

上述したバインダーは、一例であって、その他、使用態様等に応じ添加物、例えば安定化剤としてグリコール類等が付与される場合もある。又多孔質状でなければ、当該バインダーを必須とせずともよい場合がある。

得られたバインダー含有リン酸カルシウムスラリーをシリンドー

に充填し、シリンダーの先端にとりつけてある細管、好ましくは内径 0.3～2 mmからあらかじめ用意しておいた約 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下の低温冷媒溶液、好ましくは液体窒素、液体ヘリウム、アセトン+ドライアイス、メタノール+ドライアイス、エチルエーテル+ドライアイス、に滴下する。

落下したバインダー含有リン酸カルシウムスラリーは落下中及び液体窒素液面状で球状となり、球形状を保持しつつ凍結させることができる。

得られた凍結物を解凍しないように凍結乾燥を行い、水分を完全に取り除く。こうして得られた球状リン酸カルシウムを電気炉を用いて  $800\sim 1500^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $1000\sim 1400^{\circ}\text{C}$ で凍結させることにより球状セラミックスを得る。

当該製造方法で得られるセラミックス粉末の直径は、 $0.01\sim 10\text{mm}$ であるが、滴下条件等の接触態様によって様々に調整可能である。

本発明では、セラミックス溶液を低温冷媒に接触させれば良く、その接触態様は、様々であるが、滴下の他、スプレードライヤー等に代表されるアトマイザーによる噴霧、スプレーによる加圧噴霧、注入する形態、流入する形態、他の容器等に導入された形で容器ごとと接触する形態等が例示される。

この球状セラミックスはバインダーが蒸発した際にできた微細な小孔が球形全体に生成しており、この小孔からセラミックス内部に薬剤等を含浸させることができる。また、この小孔の径はバインダーの含有量により変化させることができる。さらに、この小孔を既知のリン酸カルシウム系セメント、その他合成樹脂等で塞ぐことができるので、徐放速度のコントロールが可能である。

この体内における徐放の持続性は、その均一な空隙率により、例えば体液中で、数日、数週間の単位より具体的には、一週間～三週

間で持続可能であり、生体組織内でも同様の持続性が得られる。

そして、この球状セラミックスを骨欠損部分に充填することにより、球状セラミックスの特徴の一つである小孔が血流を遮断しないため、早期に骨を再生することが可能である。また、この小孔に骨形成因子、コラーゲン、抗生物質等薬剤を含浸させればさらに効果的である。

本発明は上述の他、経口投与薬、加工食品、飲料、各種吸着カラム材、化粧品、歯磨材、消臭、脱臭剤、入浴剤、洗顔剤、シャンプーその他のトイレタリー用品、吸着等の機能性を有する繊維又は紙用の素材等、その他吸着性、担持物の徐放性を必要とする分野等、様々なものの主材又は基材等として使用可能である。

以上、各種薬剤を担持することにより良好な徐放物が得られるが、優れた長期徐放性により、例えばペニシリン系抗生剤、テトラサイクリン系抗生剤、抗ガン剤のファイブエフユー、カルボプラチン、シスプラチン等の薬剤が好適に使用される。

本発明の第二の態様に従った複合球状セラミックスの具体的な製法は、既知の合成方法、好ましくは湿式合成及び乾式合成により得られた高純度リン酸カルシウム粉末、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウムにバインダーを混入した後、任意の方法で成形し、800～1500℃の温度で焼成することにより生体新和性に優れたリン酸カルシウムセラミックスを得る。成形の方法としては一軸加圧プレス、ラバープレス等を用いて容易に行うことが可能である。また、バインダーに焼失性物質を混入させることにより、焼成後セラミックスを多孔質にすることが可能である。多孔質セラミックスは骨欠損部に埋入すると骨芽細胞等生体内組織が進入しやすく、より好適に骨再生能力を発揮することが可能である。しかし、力学的強度に乏しいため、利用する際には

注意が必要である。

得られた多孔質又は緻密質リン酸カルシウムセラミックスと適量のイオン交換水を耐熱滅菌瓶に入れ、密閉雰囲気下で80～150℃、好ましくは100～120℃で30分以上、好ましくは12～24時間加熱することによりセラミックス表面に高純度リン酸カルシウム結晶を析出させる（以下、この手法を水熱処理という）。この結晶は焼結体表面より溶出したリン酸とカルシウムがセラミックス表面において再析出したものである。従って、極めて高純度のリン酸カルシウム結晶体がセラミックス表面全体に析出することとなる。セラミックスは焼成することにより粒成長し、急激に比表面積が低下する。しかし、上記方法により表面に結晶を析出させることにより再び比表面積をある程度、回復させることができる。比表面積の増加により、このままの状態で骨充填材として使用しても生体内でアンカリング効果を得ることができる。

本発明における水熱処理には、上記手法以外にオートクレーブを用いて水蒸気下で結晶を析出させることが可能である。より具体的には、オートクレーブ内の密閉水蒸気雰囲気下で80～150℃、好ましくは100～120℃で30分以上、好ましくは12～24時間加熱することによりセラミックス表面に高純度リン酸カルシウム結晶を析出させる。また、耐熱滅菌瓶を用いる方法及びオートクレーブを用いる方法においてセラミックスを浸漬させる水溶液及び水蒸気雰囲気中にカルシウム、リン等のイオンを含んだ水溶液を使用することにより、水熱処理時間の短縮、析出層の制御を行うことができる。

当該水熱処理においては、処理時間、加圧量、加圧温度、処理雰囲気等により析出層の幅が制御されるものであり、具体的には骨充填材、DDS担体、歯科用根管充填材、セラミックス吸着剤、カラムクロマトグラフィー用充填材等の用途により適宜選択できる。

さらにアンカリング効果を増加させるために、骨セメントを骨充填材表面に硬化機能を損なうことなくコーティングする方法を以下に示す。表面に結晶を析出させたリン酸カルシウムセラミックスを水又は硬化液と練和することにより硬化する骨セメントと混合する。骨セメントには $\alpha$ -リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、硫酸カルシウム、又はこれら物質を任意に混合したセメント等が好ましい。

更に本発明では、生体材料に限るものではなく、当該複合層を有する微粒子、特に多孔質微粒子であって当該多孔質部分に各種物質を担持させるものであれば、特に好ましいものである。

混合後、イオン交換水を適量加えて、すばやく混練する。そして、セメントが完全に硬化しない内に液体窒素、液体ヘリウム等の超低温媒体又は超低温雰囲気中にてセメントを瞬間凍結させる。骨セメントは大きな比表面積を有しており、セメント表面に水分が付着すると加水分解反応により、結晶成長を開始する。この成長した結晶同士が互いに絡み合うことにより、骨セメントとして硬化する。セメント材との混合・練和により、セラミックス表面に析出させてある結晶の間隙に取り込まれた骨セメントは瞬間凍結させることにより、硬化するための結晶成長を停止させることが可能である。そして、この瞬間凍結させた骨セメントと骨充填材を凍結乾燥する。凍結乾燥はセメントの比表面積をある程度保持しながら、水分を完全に取り除くことが可能である。従って、得られた乾燥物を骨充填材とセメントに分級したのちに再びセメントとして機能させることが可能である。

骨充填材の表面に再析出させた結晶の間隙には骨セメントが取り込まれている。取り込まれている骨セメントは凍結乾燥により、硬化に必要な比表面積を確保している。従って、当発明による骨充填



材は表面に硬化性骨セメントをコーティングした骨充填材であり、骨欠損部に埋入した場合、水分と接触すると表面の硬化作用により互いに結合し、埋入後の充填材の散逸を効果的に防止することが可能である。また、コアとなっているセラミックスを多孔質にすることにより、顆粒状多孔質充填材と同等の骨置換能を有する。

上述の通り、担持させる薬剤も又、幅広い薬剤が使用され、しかも、表面は、再析出処理の結果、体内における溶解速度が調整されるため、その機能性は、極めて顕著になるものである。

以上、各種薬剤を担持することにより良好な徐放物が得られるが、優れた長期徐放性により、例えばペニシリン系抗生剤、テトラサイクリン系抗生剤、抗ガン剤のファイブエフユー、カルボプラチン、シスプラチン、塩酸アクリルビシン、塩酸ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、アクチノマイシンD、硫酸ペプロマイシン、塩酸ピラルビシン、塩酸ドキシソルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、マイトマイシン等の薬剤が好適に使用される。

本発明の第二の態様でも上述の他、経口投与薬、加工食品、飲料、各種吸着カラム材、化粧料、歯磨材、消臭、脱臭剤、入浴剤、洗顔剤、シャンプーその他のトイレットリー用品、吸着等の機能性を有する繊維又は紙用の素材等、その他吸着性、担持物の徐放性を必要とする分野等、様々なものの主材又は基材等として使用可能である。

### 実施例

以下、実施例に従って本発明を具体的に説明するが、本発明の内容をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。

#### 実施例 I - 1

既知の湿式合成法により合成したCa/P = 1.48のリン酸カルシウム微粉末（#400 メッシュ以下）1 gをポリビニルアルコール10重量%水溶液 3 gに混入したのち、イオン交換水 0.5 gを加えてさらに混合・攪拌した。得られたスラリーをテルモシリンジ10mlに充填し、注射針24G（内径0.47mm）を用いて液体窒素上に滴下した。得られた凍結物を真空凍結乾燥を用いて乾燥させた後、1400℃で5時間焼結させて球状セラミックス 0.9 gを得た。得られた球状セラミックスは直径 0.8～1.2mm であった。また、粉末X線測定より、この球状セラミックスは $\alpha$ -リン酸三カルシウム単一相であることが確認された。

#### 実施例 I - 2

実施例 I - 1 で作製した球状セラミックスを走査型電子顕微鏡（SEM）で観察した。観察方法は試料表面と試料の切断面の二種類行った。その結果、試料表面には1～4マイクロメートルの小孔が全面にわたり分布しているのが確認できた。そして、切断面 SEM観察像より球状セラミックス内部には 100～200 マイクロメートルの孔があり、その周りをモザイク構造のリン酸カルシウムが占めているのが確認できた。（図1（a）及び（b）並びに図2（a）及び（b）参照）

#### 実施例 I - 3

実施例 I - 1 で作製した球状セラミックスを赤色インク内に浸漬後、約10分間真空脱気した。蒸気圧に戻した後、余分なインクをふき取り、真空凍結乾燥後により乾燥した。この試料を中央部分で切断したところ、セラミックス内部にまで赤色インクが浸透しているのが確認できた。従って、短時間真空脱気するだけで容易に薬剤を含浸させることが可能である。

#### 実施例 I - 4

実施例 I - 1 で作製した球状多孔質セラミックスを 50ml のイオン交換水中に 1 時間、1 日、3 日、7 日、14 日間浸漬し、その溶解形態を経時的に走査型電子顕微鏡で観察した。得られた電子顕微鏡写真図を図 3 (a)(1 時間、500 倍)、3 (b)(1 時間、1000 倍)、3 (c)(1 日、500 倍)、3 (d)(1 日、1000 倍)、3 (e)(3 日、500 倍)、3 (f)(3 日、1000 倍)、3 (g)(7 日、500 倍)、3 (h)(7 日、1000 倍)、3 (i)(14 日、500 倍) 及び 3 (j)(14 日、1000 倍) に示す。このサンプルは生体吸収性に優れた、薬剤担持用の球状多孔質セラミックスである。

その結果、球状多孔質セラミックスは速やかに溶解し、その溶解形態は粒塊単位で板状に剝離するように起こることが確認された。生体内でも同様の傾向が見られるものと思われ、この材料が薬剤を放出しながら、最終的には完全に吸収される材料であることが示された。

#### 実施例 I - 5

実施例 I - 1 で作製した球状多孔質セラミックスをハイドロキシアパタイト微粒子分散液中に浸漬し、これを真空脱気しながら超音波をあてた。その後このサンプルを凍結切断し、走査型電子顕微鏡にて観察した。

その結果、球状多孔質セラミックスの微細穴中にハイドロキシアパタイト微粒子が詰まっていた。ハイドロキシアパタイトは優れた吸着能を有しており、このハイドロキシアパタイト微粒子に薬剤を含浸・吸着させることが可能である。この状態でハイドロキシアパタイト微粒子を体内に投与すると、吸着していた薬剤を直ちに放出してしまい、薬剤徐放効果を有しない。そこで薬剤を含浸・吸着させたハイドロキシアパタイト微粒子を球状多孔質セラミックスの微細穴に充填することにより、徐放効果を得ることが可能である。(

図 4 (a) 及び (b) 参照)

#### 実施例 I - 6

模擬的な薬剤徐放効果確認実験として、10mMのメチルオレンジ水溶液にハイドロキシアパタイト微粒子を10重量%混入し、よく攪拌したものを実施例 I - 5 で示した方法にて球状多孔質セラミックスの微細穴中に充填した。この微細穴中に充填したサンプル 0.2gをイオン交換水 200ml中に投入後、規定時間後に浸漬液を取り出し、紫外分光光度計にてメチルオレンジの溶出量を吸光度で比較した。コントロールとして微細穴を塞いでいない球状多孔質セラミックスを10mMのメチルオレンジ水溶液に浸漬したものを使用した。

その結果、微細穴を塞いであるサンプルは塞いでいないサンプルに比べてメチルオレンジ担持量が約3倍多いことがわかった。また、徐放効果としても約10倍長い期間に渡り、メチルオレンジを放出することができた。メチルオレンジを各種抗生物質又は抗腫瘍製剤に置き換えることにより、良好な治療効果を得られる可能性が示唆された。(図 5 参照)

#### 実施例 II - 1

既知の湿式合成法により合成したCa/P = 1.48のリン酸カルシウム微粉末(#400メッシュ以下) 1gをポリビニルアルコール10重量%水溶液3gに混入したのち、イオン交換水 0.5gを加えてさらに混合・攪拌した。得られたスラリーをテルモシリンジ10mlに充填し、注射針24G(内径0.47mm)を用いて液体窒素上に滴下した。得られた凍結物を真空凍結乾燥機を用いて乾燥させた後、1400℃で5時間焼結させて球状セラミックス 0.9gを得た。得られた球状セラミックスは直径 0.8~1.2mmであった。(図 6 (a) 及び (b) 参照)

得られた球状セラミックス 0.9gを耐熱滅菌瓶に入れ、イオン交

換水を50ml加えて栓をした。これを120℃のインキュベーターに1時間入れ、球状セラミックス表面にリン酸カルシウム結晶を析出させた。インキュベーターにて乾燥後、走査型電子顕微鏡にて表面状態を観察したところ、10～20 $\mu$ mのリン酸カルシウム結晶が全周にわたり分布しているのが確認できた。(図7(a)及び(b)参照)

#### 実施例 II - 2

実施例 II - 1 で作製した表面にリン酸カルシウム結晶が析出している球状セラミックスと硫酸カルシウム粉末を混合し、さらにイオン交換水を適量加えてセメント状にした。そして、1分間練和後、このセメントをナス型フラスコに入れて、液体窒素に浸すことによりセメントを瞬間的に凍結させた。その後、速やかに凍結乾燥機を用いて乾燥させた。乾燥した試料を定格ふるい #100 をもちいて余分に付着している硫酸カルシウムをふるい落とすことにより、表面に硫酸カルシウムセメントをコーティングした骨充填材を得た。(図8(a)及び(b)参照)

#### 実施例 II - 3

実施例 II - 2 で作製した骨充填材の硬化状態を調べるために、食用の豚の肋骨に直径約4mmの穴を穿孔し、この穴に骨充填材を充填した。充填後約1時間後に骨充填材は完全に硬化し、穿孔した穴より骨充填材を取り出すことは不可能であった。この実験により、骨欠損部に当発明を充填した場合、患部より逸脱する可能性は極めて低いことが確認できた。

#### 産業上の利用可能性

以上の通り、本発明によれば、簡単で且つ短い時間で粒子径や気孔径を自由にコントロールしたセラミックスが製造できる。したが

って、骨充填材として使用した場合は、骨内の血流を遮断することなく骨の再生を促進する効果がある。また、生体吸収性のセラミックスに薬剤を含浸させることにより理想的な薬物徐放担体となる。

本発明によれば、更に生体親和性の優れたセラミックス焼結顆粒の表面にセラミックスセメントをコーティングすることにより、骨欠損部にインプラントした際にセメントが加水分解反応により硬化し、セラミックス焼結顆粒を骨欠損部にアンカリングする。従って、従来の顆粒状骨充填材は骨欠損部より散逸してしまう問題点があったが、本発明によりこの問題は解決することができた。

請 求 の 範 囲

1. セラミックスを低温媒体上に滴下し、凍結乾燥した後、焼結してセラミックスを製造する方法。

2. 前記セラミックスがリン酸カルシウム、リン酸三カルシウム、第二リン酸カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム及びこれらリン酸カルシウムの混合物である請求項1に記載のセラミックスの製造方法。

3. 請求項1又は2で得られたセラミックスを多孔質状とし、当該孔部に薬剤を含浸させて得られる薬物徐放体。

4. 前記多孔質セラミックスに薬剤を含浸させた後、当該含浸部を前記セラミックスにより塞ぐことで得られる薬剤徐放時間をコントロール可能な請求項3に記載の薬物徐放体。

5. セラミックス溶液を低温媒体と接触させることを特徴とするセラミックスの製造方法。

6. 出発原料粉末を、低温媒体に滴下して得られる球状セラミックスに水熱処理を施して得られる複合層を有する複合球状セラミックス。

7. 請求項6の複合球状セラミックスの複合層表面に更にセメントを被覆してなるセメント層を有する複合球状セラミックス。

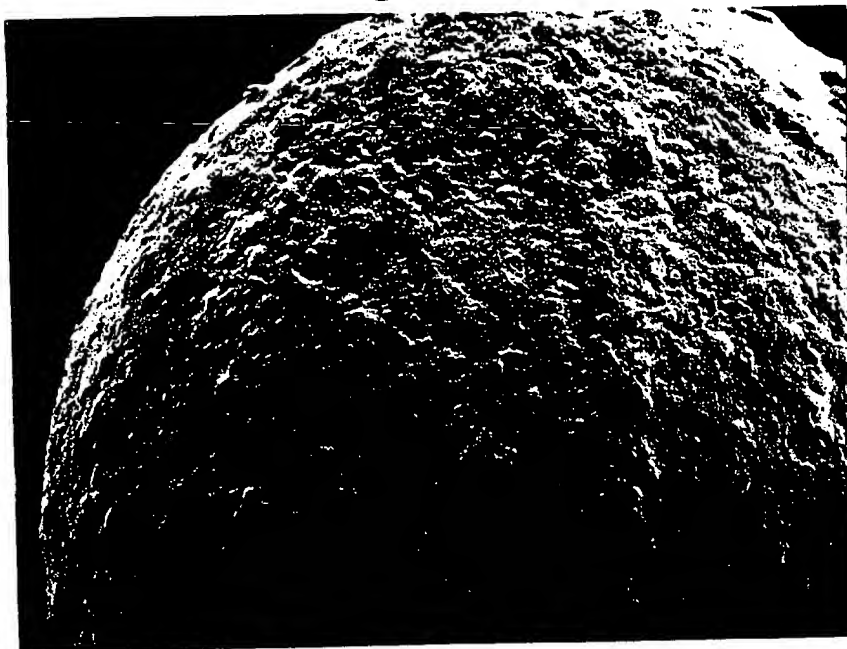
8. 骨充填材やその他の生体修復材料として利用可能な材料であって、低温媒体に滴下して得られる球状セラミックスを高温高圧下で水熱処理することにより、その表面に結晶を析出させ、患部に埋入した際にアンカリング効果を発現する骨充填材の製造方法。

9. 請求項8に記載の骨充填材において、表面に骨セメントでコーティングすることにより患部に埋入した際にアンカリング効果を有する骨充填材を製造方法。

10. 請求項 9 に記載の骨充填材料のコーティング方法が結晶成長により硬化するセメントを結晶成長する前に瞬間凍結し、これを凍結乾燥することにより骨充填材表面にセメントとしての効果を損なうことなく均一にコーティングすることである骨充填材の製造方法。

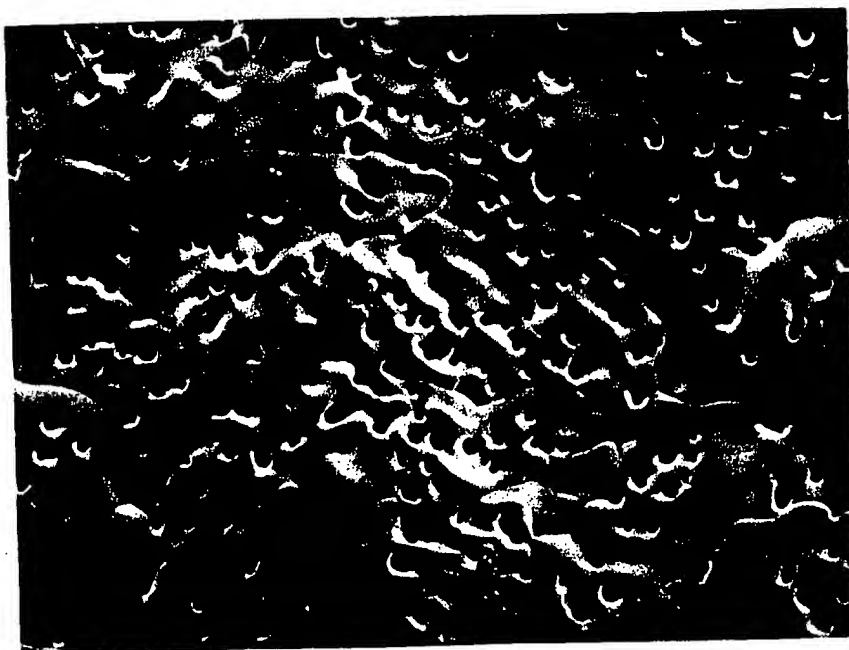


Fig. 1(a)



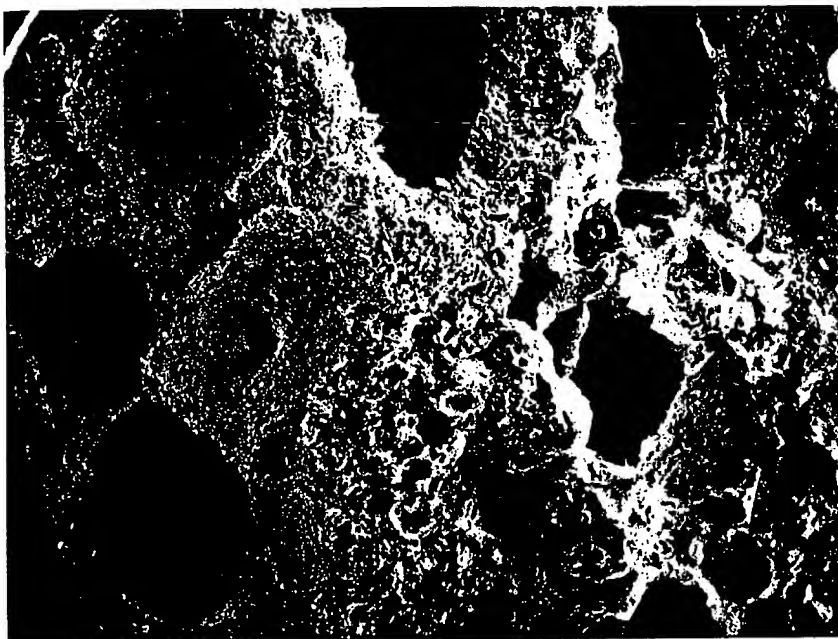
×100

Fig. 1(b)



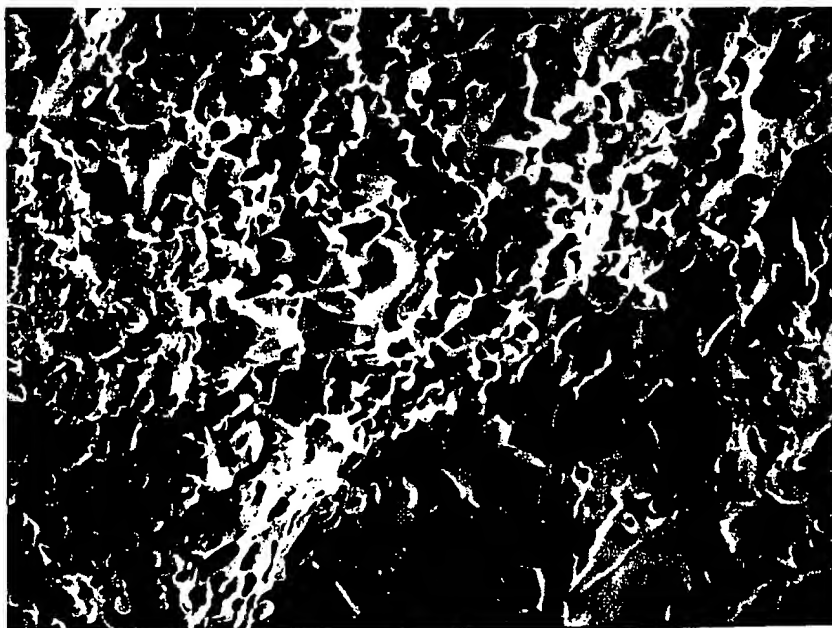
×1000

Fig. 2(a)



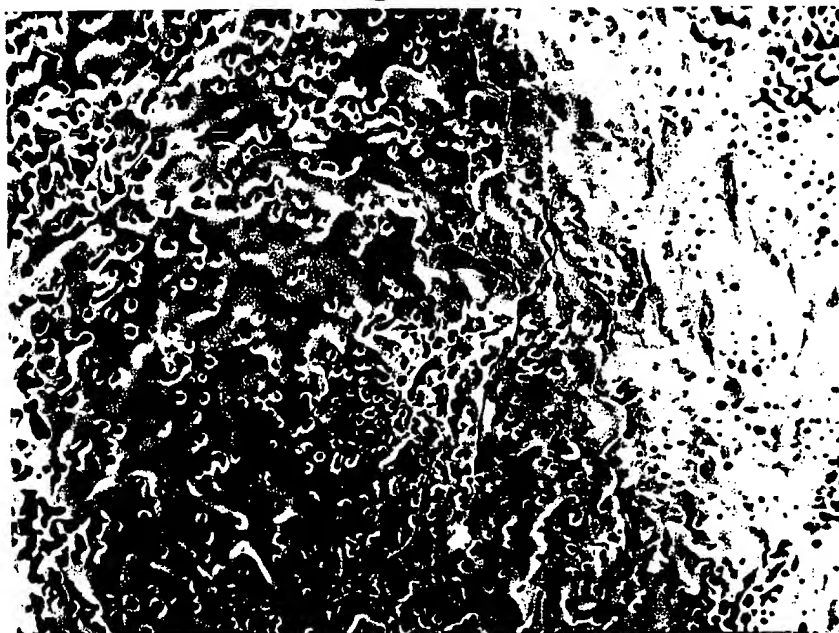
×100

Fig. 2(b)



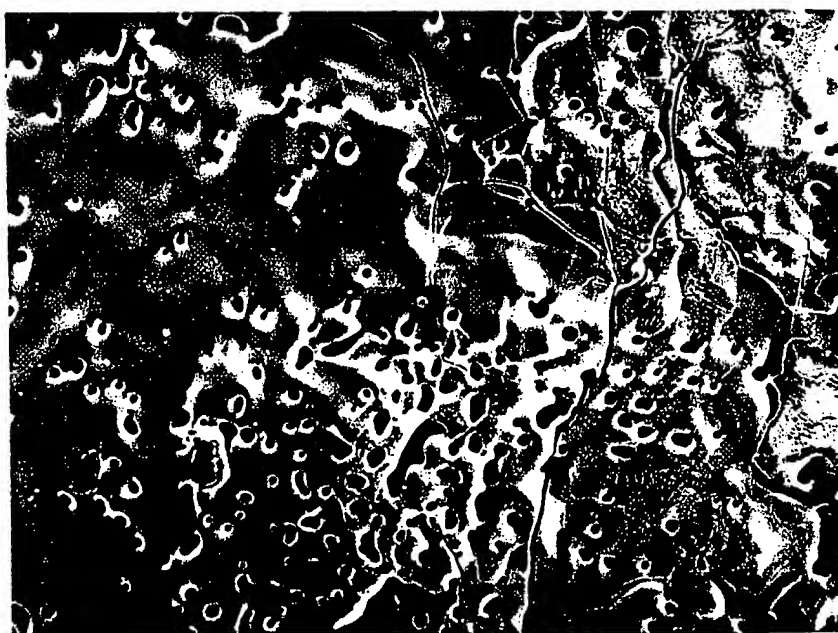
×1000

Fig. 3(a)



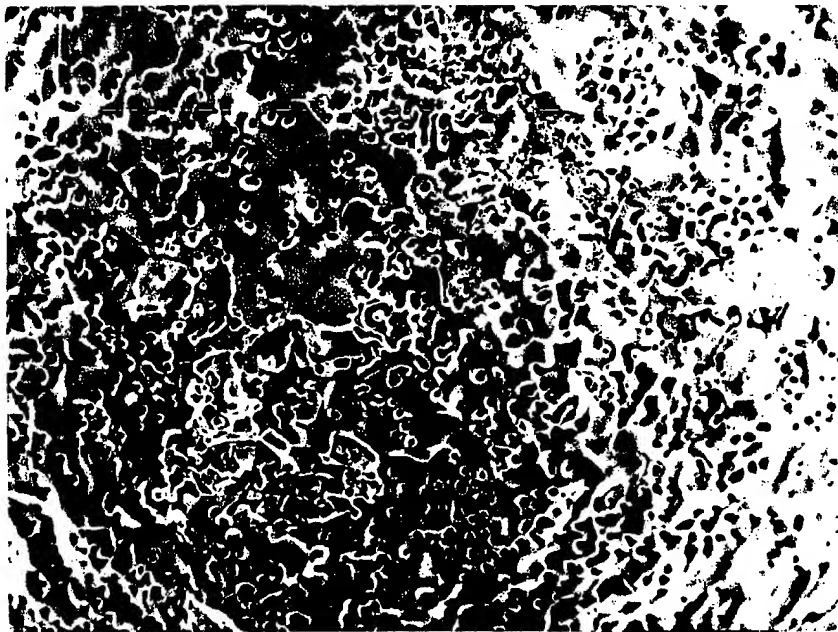
× 500

Fig. 3(b)



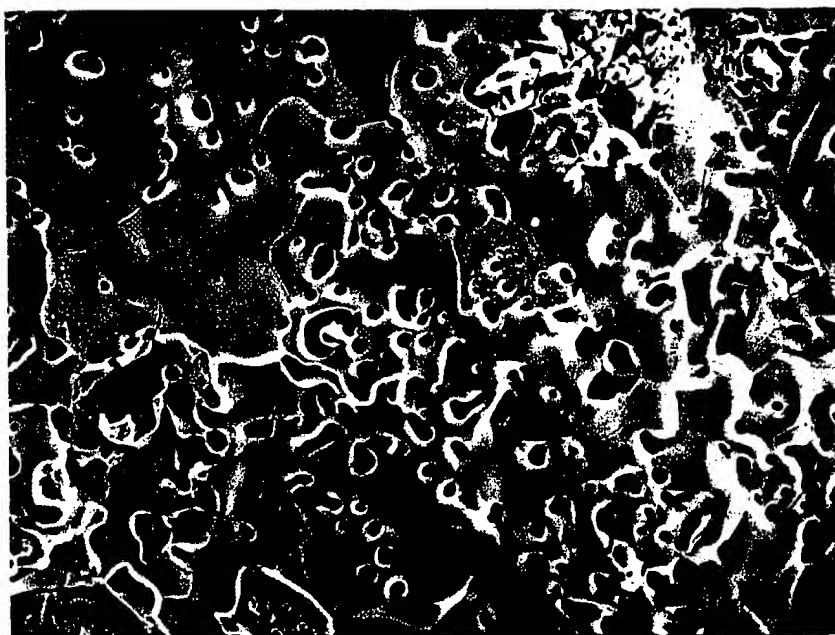
× 1000

Fig. 3(c)



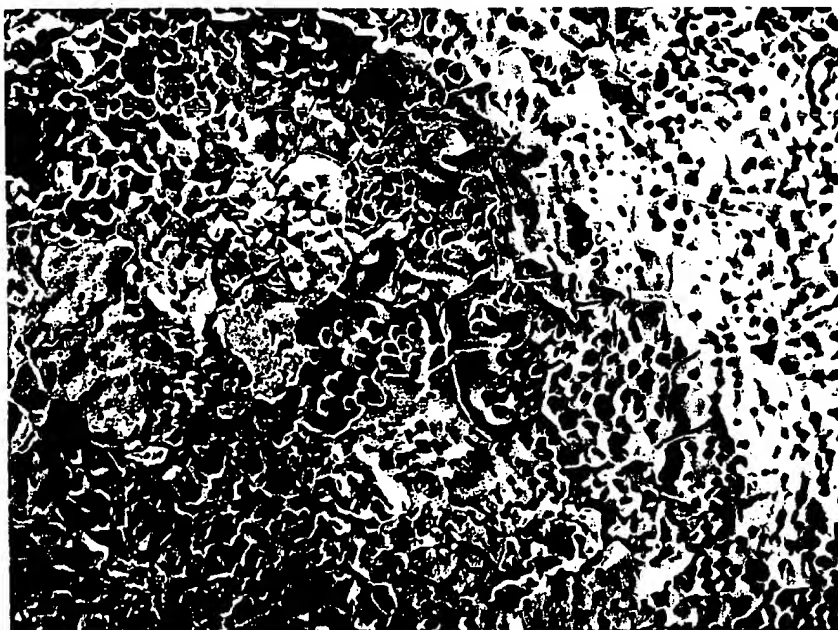
× 500

Fig. 3(d)



× 1000

Fig. 3(e)



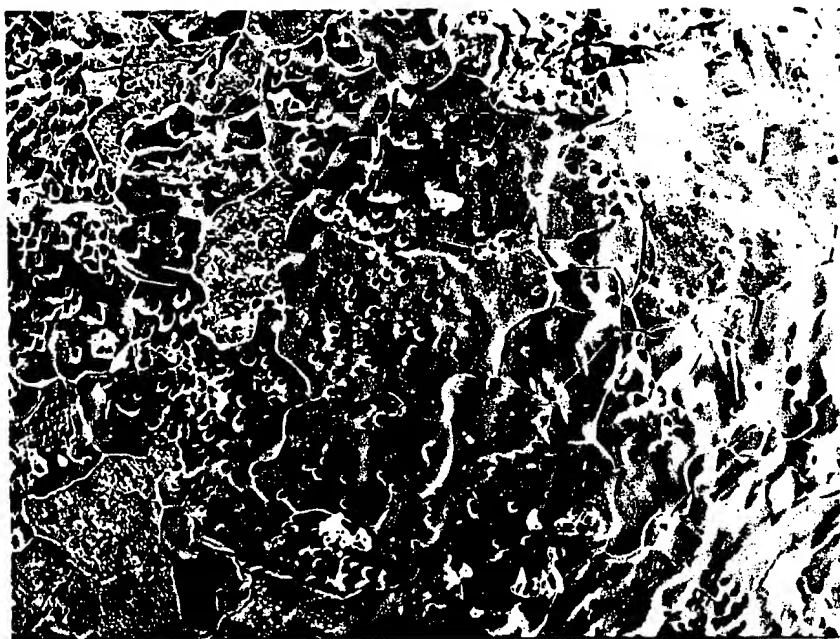
× 500

Fig. 3(f)



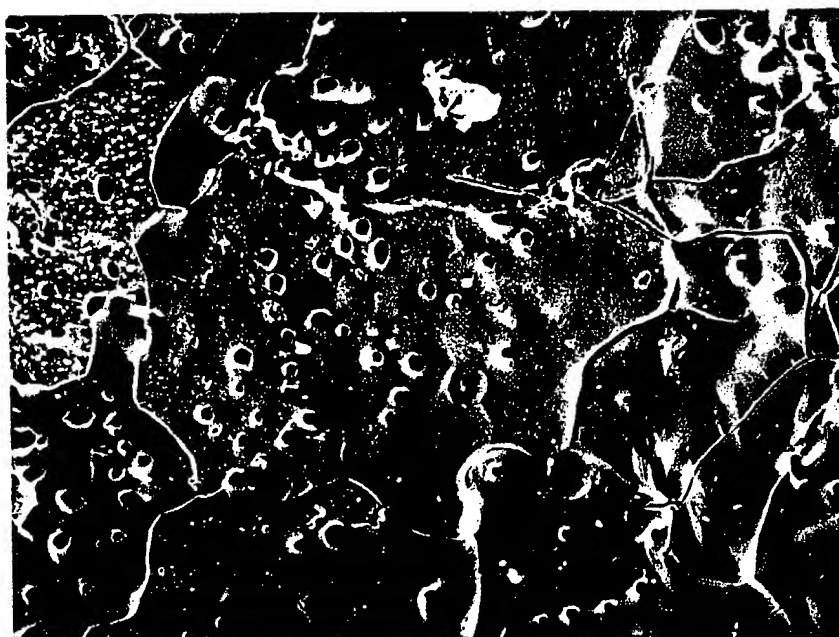
× 1000

Fig. 3(g)



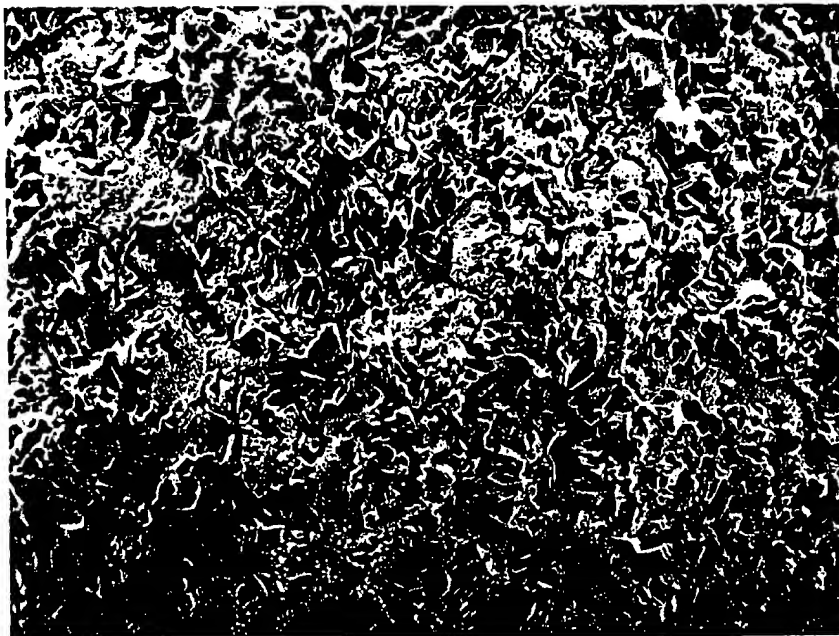
×500

Fig. 3(h)



×1000

Fig.3(i)



× 500

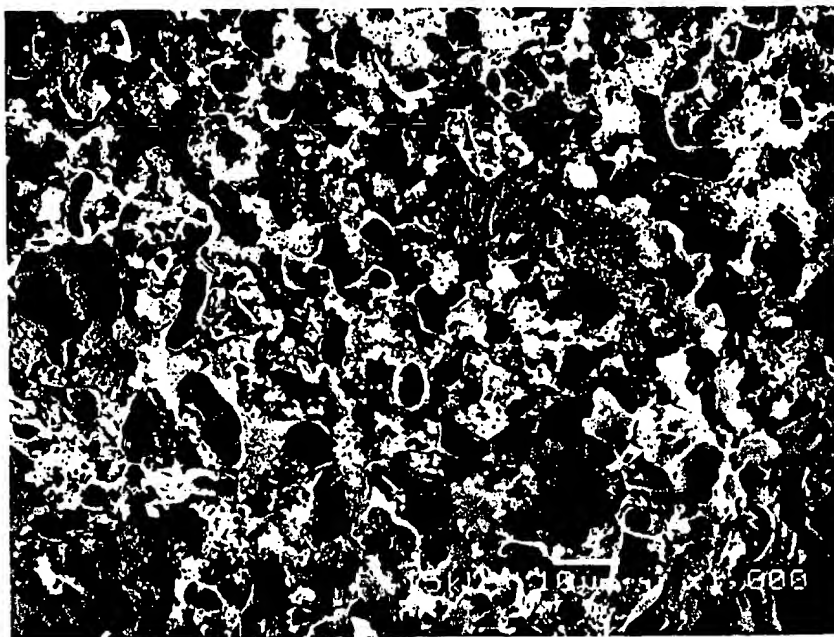
Fig.3(j)



× 1000

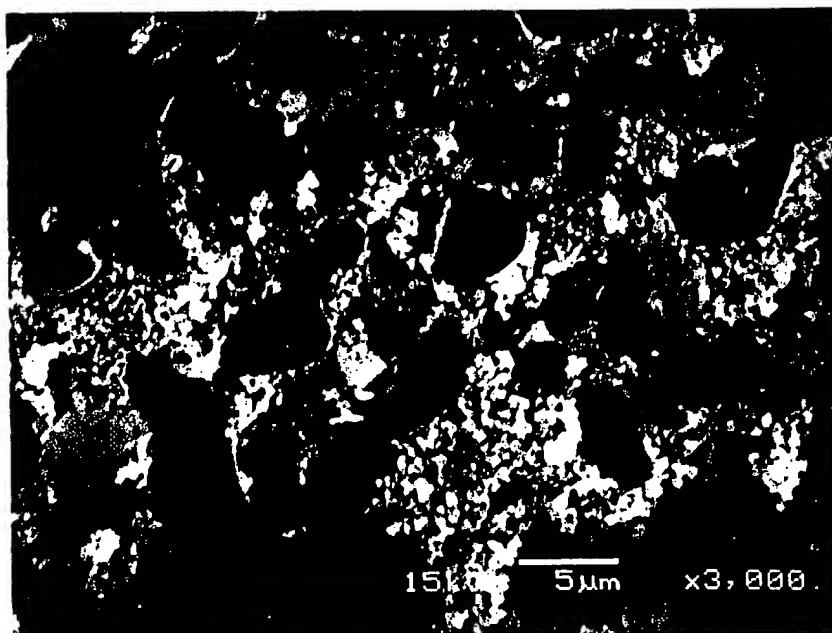


Fig.4(a)



×1000

Fig.4(b)



×3000



Fig. 5

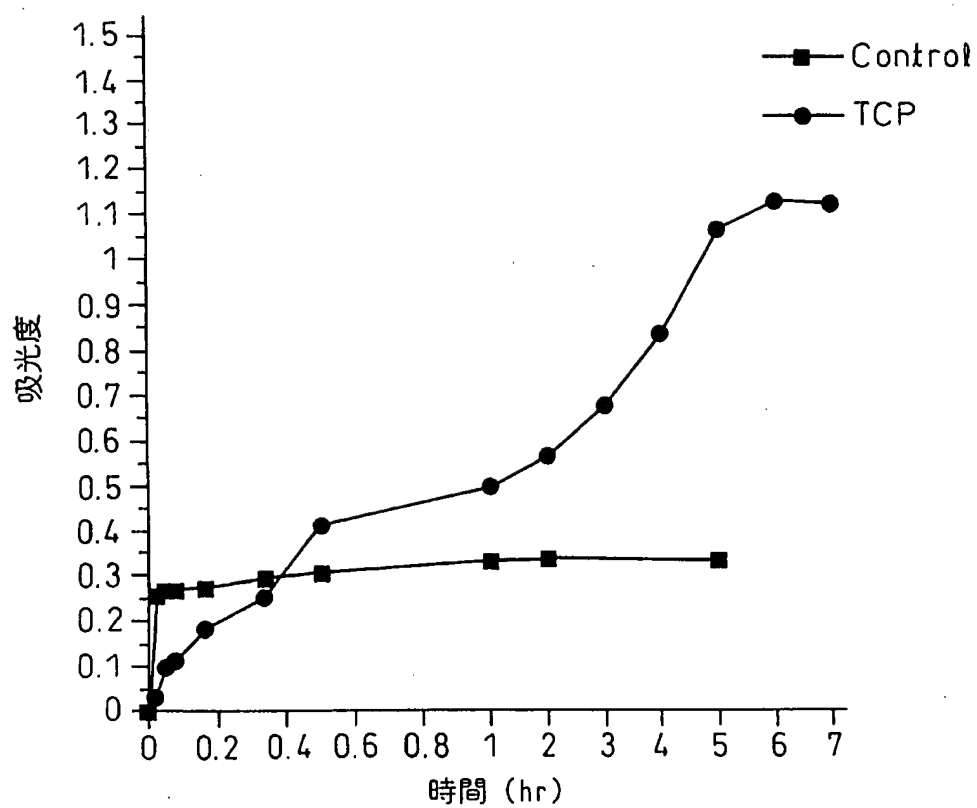
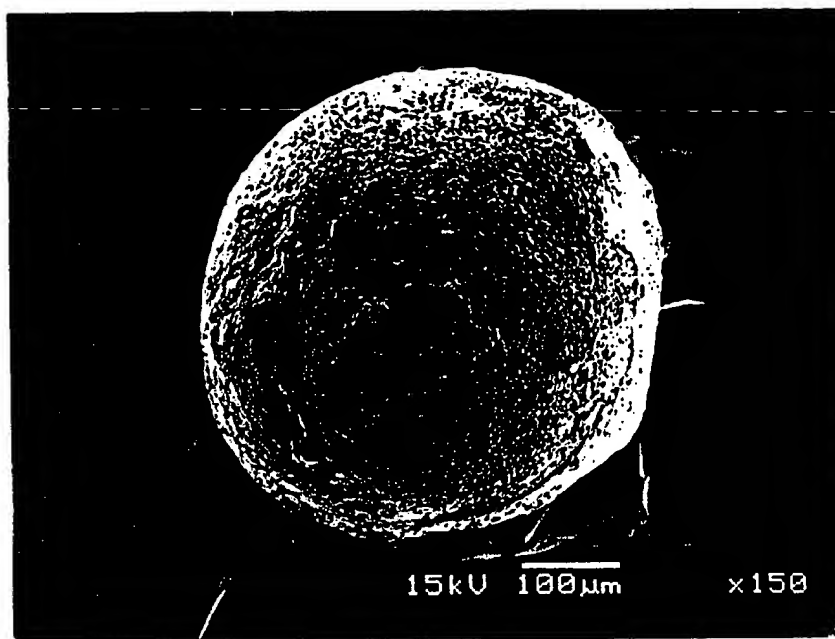
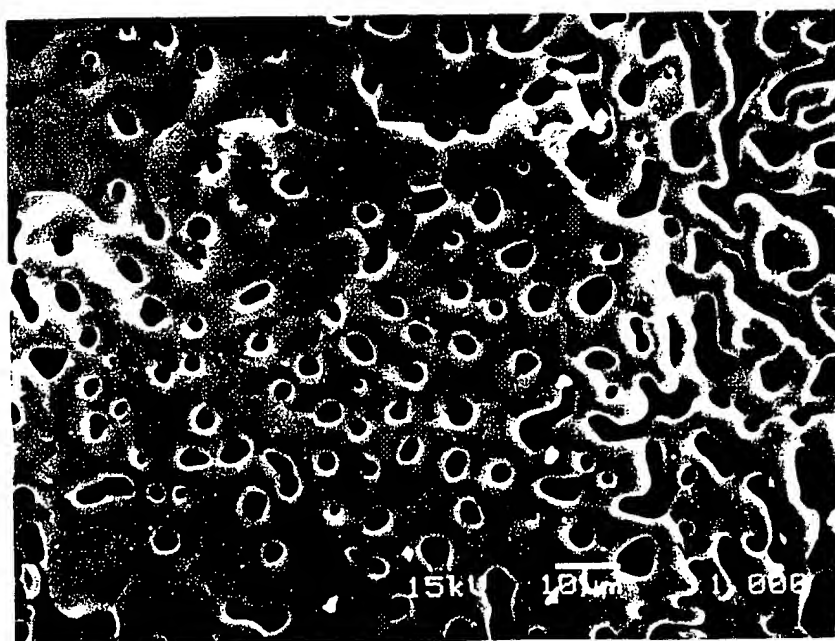


Fig.6(a)



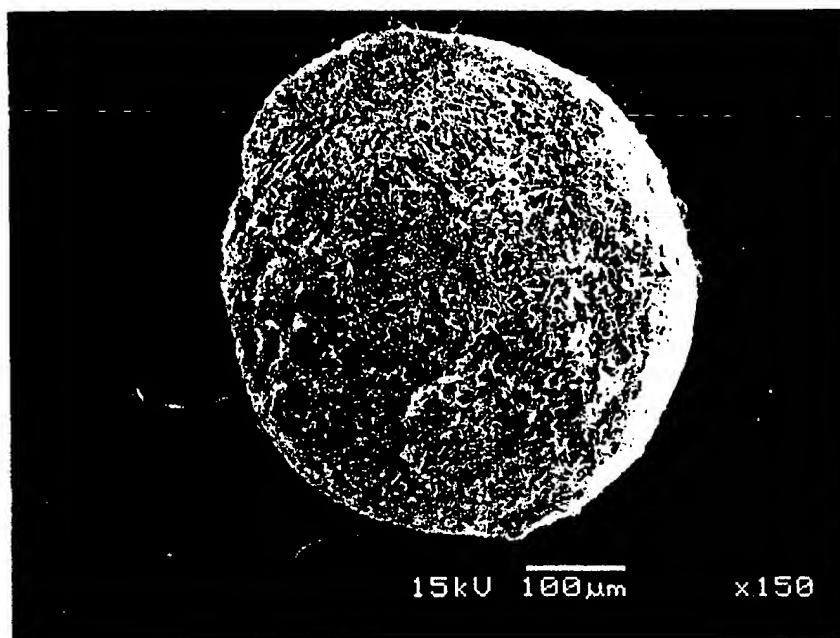
x150

Fig.6(b)



x1000

Fig. 7(a)



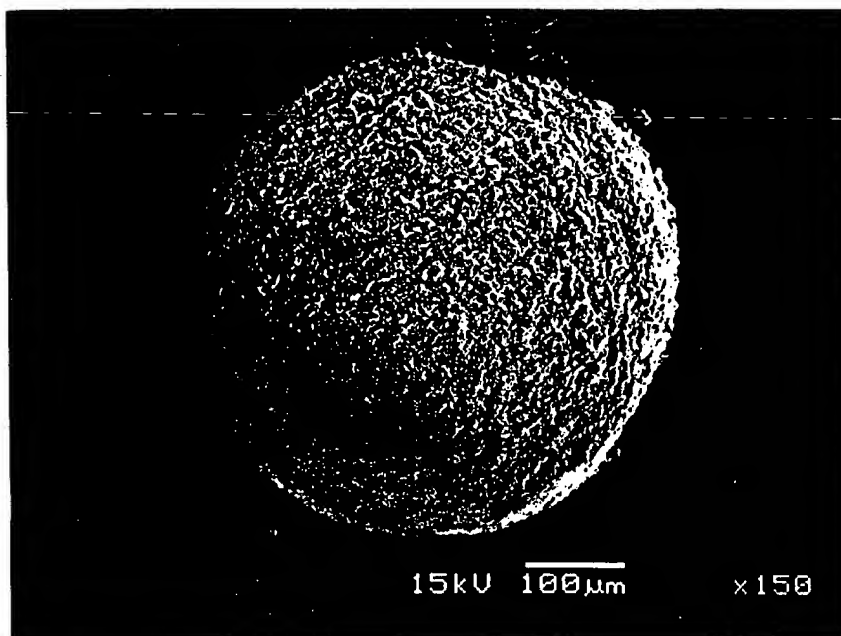
x150

Fig. 7(b)



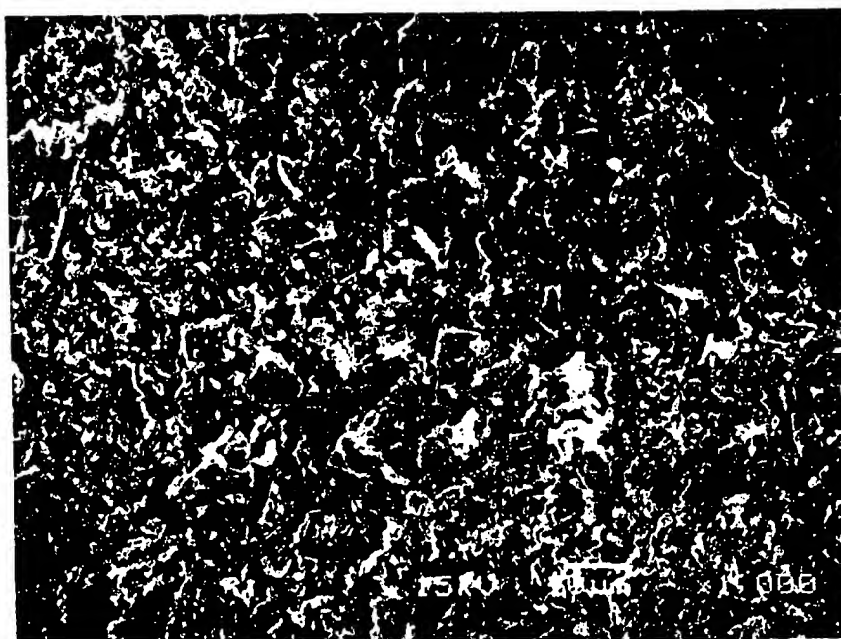
x1000

Fig. 8(a)



x150

Fig. 8(b)



x1000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04288

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int. Cl <sup>6</sup> C04B38/00<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |   |
|---|---|---|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int. Cl <sup>6</sup> C04B38/00, 35/00-35/22, B01J2/00, A61K9/00, A61L27/00<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Jitsuyo Shinan Koho 1921 - 1997<br>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1974 - 1997<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)   |   |   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |   |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages              | Relevant to claim No.   |
| X   | JP, 6-293574, A (Tokuyama Corp.),<br>October 21, 1994 (21. 10. 94) (Family: none)               | 1, 5  |
| Y   | JP, 6-293574, A (Tokuyama Corp.),<br>October 21, 1994 (21. 10. 94) (Family: none)               | 2-4, 6-10   |
| Y   | JP, 63-159313, A (Olympus Optical Co., Ltd.),<br>July 2, 1988 (02. 07. 88) (Family: none)       | 2-4, 6, 7   |
| Y   | JP, 4-002355, A (NGK Spark Plug Co., Ltd.),<br>January 7, 1992 (07. 01. 92)<br>& US, 5071434, A | 6 - 10  |
| Y   | JP, 4-001122, A (Olympus Optical Co., Ltd.),<br>January 6, 1992 (06. 01. 92) (Family: none)     | 4   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |   |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"Z" document member of the same patent family |   |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>January 8, 1998 (08. 01. 98)   |   | Date of mailing of the international search report<br>January 20, 1998 (20. 01. 98) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br>Facsimile No.   |   | Authorized officer<br>Telephone No.   |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl.<sup>8</sup> C04B38/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C04B38/00, 35/00~35/22

B01J2/00, A61K9/00, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1921~1997年

日本国公開実用新案公報 1974~1997年

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X               | J P, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) 21. 10月. 1994<br>(21. 10. 94) (ファミリーなし)        | 1, 5             |
| Y               | J P, 6-293574, A (株式会社トクヤマ) 21. 10月. 1994<br>(21. 10. 94) (ファミリーなし)        | 2-4, 6-10        |
| Y               | J P, 63-159313, A (オリンパス光学工業株式会社) 2. 7月. 1988<br>(02. 07. 88) (ファミリーなし)    | 2-4, 6, 7        |
| Y               | J P, 4-002355, A (日本特殊陶業株式会社) 7. 1月. 1992<br>(07. 01. 92) & US, 5071434, A | 6-10             |
| Y               | J P, 4-001122, A (オリンパス光学工業株式会社) 6. 1月. 1992<br>(06. 01. 92) (ファミリーなし)     | 4                |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 01. 98

国際調査報告の発送日

20.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

米田 健志

印

4G

8924

電話番号 03-3581-1101 内線 3416